

ETUDE COMPARATIVE
DU
POUVOIR ANTISEPTIQUE DE LA BILE

A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE
ET SOUS L'INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 31 Juillet 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JOSEPH VIEILLARD-BARON

Né le 28 Juin 1868, à Autun (Saône-et-Loire)

Ex-interne des Hôpitaux



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

Juillet 1895

ETUDE COMPARATIVE
DU
POUVOIR ANTISEPTIQUE DE LA BILE

A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE
ET SOUS L'INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 31 Juillet 1895

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JOSEPH VIEILLARD-BARON

Né le 28 Juin 1868, à Autun (Saône-et-Loire)

Ex-interne des Hôpitaux



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1895

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN
LÉPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT CHAUVEAU, BÉRNE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	{ BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	{ OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	{ PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales	GAYET.
Physique médicale	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.	CAZENEUVE.
Anatomie.	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	LORTET.
Physiologie.	TESTUT.
Pathologie interne.	RENAUT.
Pathologie externe.	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.	TRIPIER.
Médecine légale.	POLLOSSON (MAURICE)
Hygiène	ARLOING.
Thérapeutique	LACASSAGNE.
Pharmacie.	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (Aug.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM. BEAUVISAGE.	MM. DIDELOT.	MM. POLLOSSON (Aug.)	MM. ROUX.
CONDAMIN.	GANGOLPHE.	ROCHET.	WEILL.
COURMONT.	JABOULAY.	RODET.	BARRAL.
DEROIDE.	LANNOIS.	ROLLET (ÉTIENNE)	chargé des fonctions d'agrégé.
LEVIC.	PERRET.	ROQUE.	MOREAU id.

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. TEISSIER, Président; M. ARLOING, Assesseur; MM. ROQUE et COURMONT Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

INTRODUCTION

Le temps est loin où Andral, lassé par les contradictions constantes qui existaient sur les propriétés de la bile, écrivait : « Les rapports des altérations de la bile avec les maladies sont totalement inconnus et partant ils ne méritent aucun cas. » A notre époque, au contraire, les maladies des conduits biliaires sont entrées dans une voie nouvelle, et sous l'instigation de l'école de Hanot une foule de travaux ont paru sur cette question. On étudie la bile, les infections biliaires ; la pathogénie de la lithiase biliaire s'éclaire d'idées nouvelles. Le rôle de la bile dans l'intestin est mieux connu, mais quand il s'agit du pouvoir antiseptique de cette humeur, les auteurs ne s'entendent plus. Sur ce point la discussion est encore ouverte. Avec Duclaux¹ et Dupré tous sont d'accord pour admettre que

¹ Duclaux, *Chimie biologique*.

la bile à l'état normal ne contient pas de micro-organismes¹. Mais quand il faut enlever à la bile son pouvoir antiseptique ou du moins le restreindre notablement, ici le désaccord arrive et les cliniciens se basant sur l'observation ne consentent qu'avec peine à priver la bile de cette propriété. Il nous a paru intéressant d'étudier le pouvoir antiseptique de la bile normale et de savoir si à l'aide de certaines substances médicamenteuses nous ne pourrions pas le renforcer.

Nous diviserons ce travail en trois chapitres.

Le chapitre premier comprendra l'historique de la question et nos recherches personnelles sur le pouvoir antiseptique de la bile normale.

Dans le deuxième, nous étudierons le pouvoir antiseptique de la bile influencée par certaines substances médicamenteuses.

Puis nous terminerons par quelques observations cliniques.

Enfin, sous forme de conclusion, nous donnerons les points saillants qui résultent de nos recherches.

Toutes nos expériences ont été faites dans le laboratoire de physiologie de l'Ecole vétérinaire.

M. le professeur Arloing a mis non seulement son laboratoire à notre disposition, mais nous a encore aidé de ses conseils, nous l'en remercions bien sincèrement.

¹ Dupré. Thèse de Paris, 1891.

Nous avons trouvé dans M. Guinard, chef des travaux de physiologie, chargé du cours de thérapeutique générale à l'Ecole vétérinaire, un conseiller charmant, dont la science n'a d'égale que l'amabilité. C'est lui qui a guidé nos premiers pas dans la science de l'expérimentation, et ses connaissances étendues ont suppléé à notre inexpérience. Nous conserverons toujours de lui le souvenir le plus agréable.

MM. Amichaud et Farçat, préparateurs du laboratoire, nous ont aidé dans nos expériences avec une amabilité et une complaisance que nous n'oublierons pas.

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par notre maître, M. le professeur Teissier, et il a bien voulu en accepter la présidence. Que notre excellent maître apprenne une fois de plus quelle vénération ont pour lui tous ses anciens élèves. Qu'il nous permette, à nous qui avons reçu personnellement de si grandes marques de sa bonté et de sa sympathie, de lui exprimer ici toute notre reconnaissance. Nous serons toujours fier d'avoir été son externe et d'avoir travaillé sous sa direction, et notre plus grand désir est de compter parmi ses élèves les plus dévoués.

Arrivé à la fin de nos études, nous sentons mieux que jamais le prix des enseignements qui nous ont été prodigués avec tant de bienveillance. Aussi est-ce pour acquitter une dette de reconnaissance que nous prions tous nos maîtres dans les hôpitaux et à la Faculté, d'agréer l'hommage de notre profonde reconnaissance.

MM. les professeurs Bondet, Gayet, MM. Vincent et Levrat, chirurgiens des hôpitaux, MM. Humbert Mollière et Carrier, médecins des hôpitaux, ont été pour nous des maîtres pleins de bonté que je n'oublierai jamais.

M. Aubert, pharmacien en chef de l'hospice de l'Antiquaille, qui a bien voulu faire l'analyse chimique de nos biles médicamentées, a droit à notre reconnaissance.

Enfin, nous remercions nos amis et collègues de l'Internat qui nous ont aidé de leurs conseils et de leur science, nous regrettons de les quitter si prématurément.

ÉTUDE COMPARATIVE
DU
POUVOIR ANTISEPTIQUE DE LA BILE
à l'État Physiologique
ET SOUS L'INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

CHAPITRE PREMIER

Historique sur les propriétés antiseptiques de la bile normale. — C'est un antiseptique faible. — Recherches personnelles. — Étude des pouvoirs antiseptiques des biles des différentes espèces animales. — Conclusions.

Bien souvent on a répété que la bile était antiseptique. Les cliniciens et les physiologistes, frappés de l'odeur infecte des selles chez les ictériques ou les animaux porteurs d'une fistule biliaire accordent à la bile une action antifermentescible manifeste, et la dotent d'un pouvoir antiseptique.

Les travaux de Röhmman ¹, en 1882, établissent que,

¹ Röhmman, *Berobachtung an Hunden mit Gallenfistel. — Habilitationsschrift*, Breslau, 1882.

chez les animaux porteurs de fistule biliaire, les substances aromatiques et les substances sulfo-conjuguées de l'urine n'augmentaient pas, ce qu'elles devraient faire si les fermentations intestinales augmentaient ; ces travaux, dis-je, ne firent point revenir les auteurs sur leur première opinion. Plus récemment, Dastre ¹ démontre que le défaut de bile dans le contenu intestinal n'amène point fatalement la fétidité des fèces. Avec une alimentation appropriée et surtout privée de graisse, les selles des animaux en expérience ne sont pas plus dures et n'ont pas une odeur plus infecte que celles des animaux témoins, bien que cependant n'ayant pas la même odeur. Les savantes recherches de Dastre restent presque sans écho.

Depuis quelques années seulement la question est entrée dans une voie nouvelle, on ne se contente plus de l'observation, on a recours à l'expérimentation, et alors tous les auteurs arrivent à enlever à la bile son pouvoir antiseptique. L'historique de la question a été rédigé d'une façon parfaite par Létienne ² dans un chapitre de sa thèse inaugurale qui date de 1892 et dans un article paru dans les *Archives générales de médecine* en février de la même année. Aussi faisons-nous à ce travail les plus larges emprunts.

C'est à l'étranger qu'apparaissent les premiers travaux. Maly et Emich³, 1835, étudient l'action des acides bi-

¹ Dastre. Recherches sur les variations diurnes de la sécrétion biliaire (*Archives de Physiologie*, 1890.)

² Létienne. Thèse de Paris, 1892.

³ Maly et Emich. *Sitzungsberichte der Kais. Akad der Wissenschaften Wien*, 1835

liaires sur les fermentations et sur les putréfactions, ils trouvent que l'acide taurocholique a une action antifermentescible manifeste. L'acide glycocholique n'aurait qu'une action nulle ou adjuvante suivant les cas.

Les expériences de Lindberger¹ prouvent que l'action antiseptique de la bile est grande seulement en milieu acide.

Bufalini² considère comme antiseptiques les acides biliaires. Charrin et Roger³ attribuent la même qualité aux sels biliaires, spécialement aux taurocholates. Enfin Copeman et Winston⁴, Falk, Bernabei Corrado de Rome⁵, arrivent à des conclusions analogues, c'est-à-dire la bile n'est pas antiseptique, mais les acides biliaires sont antiseptiques.

Létienne⁶ reprend la question pour son compte. Il essaie l'action antiseptique de la bile humaine sur le staphylocoque doré et sur le *bacillus coli communis*.

Voici quelques-unes de ses conclusions :

« Les microbes poussent dans la bile.

« Le développement du *bacillus coli* se fait généralement avec plus d'énergie que celui du *staphylococcus aureus*.

« Certaines biles sont plus favorables que d'autres au développement des microbes. »

Puis il termine ainsi : « Nous croyons pouvoir dire que

¹ Lindberger, *Upsala läkare förenings förhandl.*

² Bufalini, *Archives italiennes de Biologie*, t. V., 1884.

³ Charrin et Roger, *Société de Biologie*, 7 août 1886.

⁴ Copeman et Winston, *The journal of Physiology*, 1889.

⁵ Bernabei Corrado. *Annali dell' Instituto d'Igiene sperimentale del prof. Angela Celli*, 1890.

⁶ Létienne. Thèse Paris, 1892.

l'action de la bile sur les germes est beaucoup moindre qu'on ne le pense généralement et que cette humeur constitue un milieu de culture, auquel les espèces microbiennes peuvent aisément s'adapter. Elles y vivent, s'y développent et y prospèrent.

Depuis nous n'avons guère à signaler que les expériences de Sergent¹, qui démontrent que le bacille de Koch ne perd aucune de ses propriétés par un séjour prolongé dans la bile.

En résumé, aujourd'hui la question paraît résolue en ce sens, la bile a une action antiseptique nulle ou presque nulle, elle n'entrave pas le développement des espèces microbiennes, qui peuvent même y prospérer.

Nous avons vu et déjà répété que presque tous les expérimentateurs accordent un pouvoir antiseptique aux acides biliaires, pouvoir qu'ils refusent à la bile.

Au premier abord cette conclusion paraît anormale, nous en avons trouvé l'explication dans la *Chimie biologique* de Bunge² : « Les acides libres de la bile sont seuls antiseptiques, tandis que ce n'est pas le cas pour leurs sels. Ceci explique le fait qu'une bile alcaline ou neutre se décompose rapidement hors du corps. Mais il est possible que dans les portions supérieures de l'intestin en vertu de la réaction fortement acide qui y règne, les acides de la bile puissent développer leur action antiseptique. »

En lisant l'analyse des biles des différentes espèces animales, nous avons vu qu'elles diffèrent notablement dans leur composition, surtout par les acides biliaires.

¹ Sergent (*Société biologie*), 4 mai 1895.

² Bunge, *Traité de Chimie biologique*.

C'est ainsi que la bile des herbivores, bœuf, mouton, lapin est une bile riche en glycocholate, bien que contenant des taurocholates.

La bile du chien et des carnassiers contient de l'acide taurocholique, et on n'y trouve point d'acide glycocholique.

La bile du porc outre son acide particulier est riche en acide glycocholique.

Nous voyons donc qu'on peut rapprocher la bile des herbivores et celle du porc de la bile humaine qui contient également les deux acides taurocholique et glycocholique.

Nous nous sommes alors demandé si les biles des diverses espèces animales, si différentes au point de vue de leur composition, n'avaient pas également une action antiseptique différente. Les travaux de Maly et Emich, de Charrin et Roger accordent à l'acide taurocholique et aux taurocholates le pouvoir antiseptique maximum. Les biles contenant cet acide devraient avoir également une action antiseptique plus marquée que celles qui sont riches en glycocholate. Cette étude nous a paru intéressante, car nous nous sommes demandé si nous ne pourrions pas, après avoir démontré ce fait, expliquer les légères différences que nous avons notées dans les conclusions des auteurs. Car presque tous ont expérimenté avec des biles d'animaux différents.

Pour arriver à ce résultat nous avons résolu d'employer le procédé suivant. Ensemencer sur des milieux solides, tube de gélatine peptonisée, les cultures microbiennes mélangées avec 50 pour 100 de bile. Nous avons expérimenté sur le *staphylocoque blanc* et le *bacillus coli communis*.

Nous avons choisi ces deux microbes, car d'après les derniers travaux sur les infections biliaires (Dupré, Létienne, Dominici, Netter), ce sont eux qu'on retrouve le plus souvent dans les infections des voies biliaires.

On mélangeait à parties égales, la bile et le bouillon contenant des cultures virulentes des micro-organismes sus-mentionnés, puis on enseménçait le mélange sur des tubes de gélatine. Les ensemencements étaient toujours faits de la même façon, c'est-à-dire avec le fil de platine plongé une seule fois dans le mélange de bile et de micro-organisme.

Ce procédé nous a paru meilleur que les bouillons de culture ordinaire, bouillon de bœuf peptonisé, car il est plus facile d'y suivre le développement des colonies microbiennes et parce qu'on peut s'assurer également de leur développement et de leur vitalité.

Nous avons pris à l'abattoir des vésicules de bœuf, mouton, porc. Aussitôt l'animal abattu, le ventre ouvert, on place une ligature sur le cholédoque. On enlève alors la vésicule qui est transportée au laboratoire et peut être ainsi maniée facilement.

Nous recueillions la bile aseptiquement et pour ainsi dire presque immédiatement après la mort de l'animal, et pour ce faire, nous passions sur la paroi de la vésicule une lame de scalpel chauffée au rouge, et au point cautérisé nous perforions la vésicule à l'aide d'une pipette stérilisée. Nous mélangions alors immédiatement la bile à parties égales avec une culture de staphylocoque blanc, et nous procédions à l'ensemencement de nos tubes. On enseménçait également en même temps des tubes témoins

les uns avec la culture pure de staphylocoque blanc, les autres avec la bile normale.

La bile de lapin était recueillie par le même procédé ; nous sacrifions un lapin dans le laboratoire et nous lui faisions la cueillette de sa bile.

Quant à la bile de chien, ayant fait à un chien une fistule biliaire d'après le procédé de Schiff, en employant la canule de Dastre, nous avons recueilli la bile de notre chien par la fistule.

Voici les résultats que nous avons obtenus avec le *staphylococcus albus*.

Dès le lendemain, sur les tubesensemencés avec la culture pure du staphylocoque blanc, les colonies se développent bien, et la gélatine ne tarde pas à se liquéfier. Le deuxième jour les tubesensemencés avec 50 pour 100 de bile de bœuf, mouton, lapin, montrent des colonies de *staphylococcus albus*, vingt-quatre heures plus tard, la culture est nette, abondante. La vitalité du microbe ne paraît pas entravée. La gélatine se liquéfie abondamment.

Les tubesensemencés avec de la bile de porc suivent une marche analogue. Deux jours après l'ensemencement, les cultures apparaissent, mais elles semblent amoindries et devoir pousser difficilement. La gélatine se liquéfie peu. En somme, la culture paraît plus gênée que cellesensemencées avec de la bile de bœuf, de mouton et de lapin.

Sur les tubesensemencés avec la bile de chien des cultures se développent dès le lendemain ; mais elles ne ressemblent en rien aux cultures de staphylocoque blanc, la gélatine ne se liquéfie pas. Le tube témoinensemencé avec de la bile de chien présente la même culture. Quatre

jours après le *staphylococcus albus* pousse et la gélatine commence à se liquéfier.

Tous les tubes témoins, bile de bœuf, mouton, lapin, porc, restent stériles, sauf comme nous venons de le dire, le tubeensemencé avec de la bile de chien qui présente la culture mentionnée plus haut.

Craignant une faute opératoire on recueille avec les précautions aseptiques les plus minutieuses, la bile du chien porteur d'une fistule biliaire. On recommence l'ensemencement et on a le même résultat.

Voyant que le chien est infecté par sa fistule biliaire nous le mettons délibérément de côté. Un chien ayant été sacrifié dans le laboratoire, on recueille sa bile et on fait des ensemencements. Le lendemain culture analogue à celle obtenue la première fois. Puis trois jours après le staphylocoque blanc commence à pousser, la gélatine se liquéfie. Sur un autre chien sacrifié à l'Ecole vétérinaire dans le service des maladies contagieuses, on fait la cueillette de la bile, cette fois le tube témoin reste stérile et le staphylocoque blanc se développe le troisième jour.

Nous donnons en un tableau le résultat de cette série d'expérience :

Tableau montrant les retards observés sur le développement du staphylococcus albus ensemencés avec 50 pour 100 de bile sur milieu solide (gélatine peptonisée).

Désignation des biles	Date de l'ensemencement	Apparition des cultures	Nombre de jours
Tube témoin.	12 juin.	13 juin.	1 jour.
Bile de Mouton.	12 juin.	14 juin.	2 jours.
Bile de Bœuf .	12 juin.	14 juin.	2 jours.
Bile de Lapin. .	12 juin.	14 juin.	2 jours.
Bile de Porc. .	12 juin.	14 juin.	2 jours.
		La culture paraît entravée.	
Bile de Chien. .	12 juin.	16 juin.	4 jours.
id. .	25 juin.	26 juin.	3 jours.
		Cultures très entravées.	

Quelles sont donc les réflexions que nous pouvons tirer de toutes ces expériences ? Nous venons de voir par le tableau précédent que la bile mélangée à 50 pour 100 avec une culture microbienne n'arrête pas le développement de ce microbe, mais on note pourtant un retard appréciable dans le développement des colonies.

Le retard est d'un jour pour les biles d'herbivores, bœuf, mouton, lapin. Nous avons observé une fois un retard de deux jours avec de la bile de lapin, mais probablement parce que les cultures étaient à la lumière du laboratoire au lieu d'être dans l'obscurité, car dans les expériences suivantes ce retard ne s'est plus présenté. Une fois que la culture a commencé à pousser, elle ne semble plus entravée dans son développement par la bile.

Le retard n'est pas plus considérable pour la bile de porc, mais la culture est moins abondante et semble nettement gênée dans son évolution.

Quant à la bile de chien, celle que nous avons ense-

mencée les deux premières fois était infectée, mais le développement des cultures microbiennes nous a paru nettement influencé, du moins nous voulons parler des microbes que nous avonsensemencés. Nous ne croyons pas que les cultures microbiennes qui ont paru dès le premier jour aient entravé beaucoup le développement du *staphylococcus albus*, car nous avons obtenu un retard analogue avec de la bile aseptique. En somme, pour la bile de chien nous avons noté des retards variant entre deux et trois jours, et les cultures nous ont paru toujours nettement amoindries et paraissant gênées dans leur développement.

Tous nos tubes contenant de la bile normale restent stériles, nous en concluons donc, ce que tout le monde sait, c'est que la bile normale ne contient pas de micro-organismes.

Nous avons repris cette série d'expériences avec le *bacillus coli communis*, bien entendu nous n'avons rien changé aux conditions de l'expérimentation.

Dès le lendemain tous nos tubes commencent à végéter, et nous avons sur tous une culture nette. Les jours suivants nous ne pouvons faire de différences appréciables entre les tubes témoins et les tubes ensemencés avec les différentes biles.

Ce résultat nous a conduit à nous demander si la bile au lieu d'empêcher le développement des microbes, n'agissait pas sur eux en atténuant leurs propriétés. Nous avons alors essayé de nous en rendre compte. La lecture des travaux de MM. G. Roux et Rodet, professeurs agrégés à la Faculté de médecine, sur le *bacillus coli communis*, nous a appris que ce bacille mis dans des con-

ditions dysgénésiques perdait rapidement ses propriétés chimiques et toxinogènes. On sait que le coli fait fermenter la lactose et que ce microorganisme, placé dans des conditions de vitalité différente, perd rapidement cette propriété, c'est même un des bons moyens de diagnostic que les auteurs précités donnent pour différencier le coli du bacille d'Eberth. Le coli fait fermenter la lactose, le bacille d'Eberth a une action beaucoup moins nette sur le sucre du lait.

Dans une communication orale, que nous fit à ce sujet M. le professeur agrégé G. Roux, il nous fit remarquer que dans les atténuations microbiennes, il n'y avait jamais une action nette, mais plutôt une action de degré. Il nous dit également que nous ne pourrions juger la puissance fermentescible de nos cultures que par comparaison.

Il nous conseilla alors d'employer le procédé suivant pour arriver à notre but. Prendre de la gélatine ordinaire, neutre bien entendu, de la mélanger de lactose à la dose de 5 pour 100, puis, d'ajouter un mélange de la teinture de tournesol bleu, en quantité suffisante pour fournir une belle coloration. Il est bien entendu que toutes ces substances doivent être stérilisées et que la gélatine doit être bien neutre. En ensemençant le coli, s'il n'a pas perdu son pouvoir fermentescible il fera fermenter la lactose, il se dégagera de l'acide lactique et le mélange rougira. Suivant la coloration plus ou moins intense de la teinture de tournesol, on peut juger du pouvoir fermentescible plus ou moins grand de la culture. Ce procédé n'a qu'un léger inconvénient, c'est la difficulté relative de la préparation des tubes; mais avec un peu d'habitude on y arrive aisément.

Nous avons donc préparé une série de tubes de gélatine lactosée tournesolée, et sur ces tubes nous avonsensemencé du coli, provenant de culture ayant poussé avec un mélange de 50 pour 100 de bile. Comme d'habitude, on ensemence au fil de platine. Les cultures se développent rapidement, la coloration bleue de la gélatine vire au rouge et cela dès le lendemain, mais avec une intensité différente. La différence est peut-être difficile à saisir entre les tubes contenant les cultures des différentes biles ; mais elle est facile entre le tube contenant le coli normal et celui qui contient le coli avec bile de chien.

Nous avons égalementensemencé des cultures obtenues par le procédé suivant (procédé de Koch). Des fils stérilisés au préalable, sont plongés pendant vingt-quatre heures dans un ballon contenant une culture virulente de coli. On les retire, on les sèche rapidement et on les laisse tomber les uns dans de la bile de chien, les autres dans de l'eau distillée stérilisée. Les fils séjournent dans ces milieux vingt-quatre heures. On les retire après ce laps de temps, et on les laisse tomber dans des bouillons nutritifs. Dès le lendemain les cultures poussent bien. On ensemence la culture du coli provenant du fil qui a passé par la bile, et comparativement la culture de celui qui provient du fil plongé dans l'eau stérilisée. La première a une action fermentescible bien moins nette que la seconde. Nous faisons plonger nos fils témoins dans de l'eau distillée et stérilisée, pour qu'on ne puisse accuser la bile d'avoir enlevé les microbes par action mécanique. Nous n'avons fait l'expérience qu'avec la bile de chien, car c'est elle qui, d'après nos expériences sur le staphylocoque blanc a le pouvoir antiseptique le plus considérable.

Nous avons également recherché si les propriétés toxigènes du même microbe n'étaient pas diminuées, et, pour ce faire, nous avons eu recours aux cultures de coli, que, nous avons obtenues par le procédé des fils.

Les cultures une fois bien poussées nous avons injecté dans le péritoine de deux cobayes 1 centimètre cube de culture. Huit jours après aucun des deux animaux n'a succombé, ils paraissent bien portants. Nous injectons alors 2 centimètres cubes de chaque culture, dans le péritoine de nos cobayes; nous n'avons pu donner le résultat de l'expérience, ayant été obligé de remettre notre travail à l'impression le lendemain de l'expérience. Les résultats étaient alors trop peu nets pour nous permettre d'en tirer une conclusion.

Enfin, dans une deuxième expérience, nous avons essayé le pouvoir de la bile sur la toxine du pneumobacille de la péripneumonie du bœuf, bacille étudié récemment par MM. Arloing et Guinard. Nous avons employé également le procédé du fil; mais ici le contact dans les deux milieux ne fut que de quarante cinq minutes. Les fils, plongés dans des bouillons, ne tardent pas à donner lieu à des cultures qui poussent vigoureusement.

Lorsque la toxine semble avoir acquis toute sa virulence, c'est-à-dire quinze jours après l'ensemencement, nous l'injectons avec l'aide de M. Guinard dans la veine jugulaire d'un chien à raison de 1 centimètre cube par 5 kilogrammes de chien, dose reconnue mortelle par de nombreuses expérimentations antérieures. L'animal présente des accidents identiques à ceux observés avec l'injection de la toxine ordinaire. Mais il meurt dans un laps de temps beaucoup plus long. Cette expérience n'est pas

assez concluante pour nous permettre d'affirmer qu'il y a une action nette avec les toxines.

Nous savons pourtant que M. le professeur Teissier, dans des expériences qu'il a faites à la Faculté des sciences, avec le concours de M. le professeur R. Dubois, est arrivé à démontrer que la bile avait une influence sur les toxines. Ces expériences doivent faire l'objet d'un article qui doit paraître incessamment.

La bile modifie donc légèrement le pouvoir chimique et peut être le pouvoir toxinogène du coli, et là encore c'est avec la bile de chien que nous avons l'action la plus nette.

Aussi, serions-nous tentés en considérant les résultats que nous avons obtenus avec le staphylocoque blanc et le coli de classer ainsi les biles des différentes espèces animales et cela d'après leur pouvoir antiseptique croissant :

Bœuf;
Mouton;
Lapin;
Porc;
Chien.

L'ordre dans lequel nous les avons classées, ordre où nous a conduit l'expérimentation, est du reste logique et concorde parfaitement avec les travaux des auteurs. Tous reconnaissent un pouvoir antiseptique aux acides biliaires et parmi eux surtout à l'acide taurocholique, l'acide glycocholique ne servant que d'action adjuvante. (Maly et Emich, Roger et Charrin). Il était donc naturel de croire que la bile du bœuf qui contient en quantité notable des glycocholates, puisque c'est de cette bile qu'on retire

de l'acide glycocholique, ne devait avoir qu'une action antiseptique faible. Tandis que la bile du chien, qui ne contient que des taurocholates devait avoir une action beaucoup plus puissante.

La chose se comprend du reste parfaitement si on considère l'alimentation de ces diverses espèces animales. L'herbivore n'introduisant dans son tube digestif que peu ou *pas de toxine*, n'a pas besoin d'une bile puissante pour les neutraliser ; le carnassier au contraire, dont la nourriture peut contenir en quantité considérable des ptomaïnes, a besoin de les neutraliser, c'est pour cela qu'il est muni d'une bile riche en taurocholate.

Le porc a une bile mixte contenant les deux acides, mais comme il se rapproche davantage de l'herbivore, l'acide glycocholique est chez lui en plus grande quantité, de plus il a un acide particulier.

Malgré tout, loin de nous est la pensée de croire que la bile de chien est un antiseptique puissant. Nous n'en voulons qu'une preuve, la bile de notre chien fistulé et la bile recueillie aseptiquement chez un chien du laboratoire nous ont donné des cultures microbiennes. Il est vrai que les cultures étaient peu abondantes, et que les animaux paraissaient également l'un et l'autre en bonne santé.

En somme, nous concluons que la bile a une action antiseptique faible, elle n'empêche pas le développement des microbes, qui peuvent y vivre et s'y développer ; mais elle les met dans des conditions dysgénésiques, retardant pour les uns l'apparition des cultures, diminuant pour d'autres leurs propriétés chimiques et peut-être aussi leurs propriétés toxinogènes.

CHAPITRE II

Peut-on augmenter le rôle microbicide de la bile par l'emploi de certaines substances? — Choix des médicaments à employer. Raison de ce choix. — Listes des médicaments employés. — Expériences personnelles pour rechercher si ces médicaments augmentent le pouvoir antiseptique de la bile. — Conclusions.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les microbes poussaient dans la bile. Le pouvoir microbicide de cette humeur est léger, elle n'entrave que légèrement le développement des colonies, et n'a pas une action plus nette sur les propriétés chimiques et toxinogènes des microbes que sur leur développement. Peut-on augmenter son rôle antiseptique par l'emploi de certaines substances? Cette idée nous a paru intéressante à étudier : aussi avons-nous institué quelques expériences pour voir si, à l'aide de certains médicaments, nous ne pourrions pas augmen-

ter ce rôle antiseptique. L'idée de faire de l'antisepsie des voies biliaires est toute récente, aussi trouvons-nous bien peu de travaux sur la question.

Prévost et Binet¹, Weintraud démontrent que l'acide salicylique se retrouve dans la bile après avoir traversé le foie, il était donc naturel de voir employer pour l'antisepsie des voies biliaires l'acide salicylique ou plutôt ses composés, salicylate de soude, salol. Chauffard, Dujardin-Beaumetz préconisent le salol et le salicylate de soude; puis nous trouvons sur la question un travail de Cassaët et Cornet², et enfin un article de Galliard³, médecin des hôpitaux de Paris.

Comme on le voit par ce rapide historique, il y a bien peu de chose sur la question. Aussi l'étude de l'antisepsie des voies biliaires nous a paru une question pleine d'intérêt. Mais, malheureusement, le temps nous a manqué pour multiplier nos expériences, et de nombreux points dans ce modeste travail sont encore restés dans l'ombre ou ont été traités incomplètement. Le champ est vaste, le sujet intéressant est bien fait pour tenter les esprits chercheurs, et nous serions heureux si nos expérimentations

¹ Prévost et Binet. Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur élimination par cette sécrétion. (*R. M. de la Suisse romande*, 1888.)

² Cassaët et Cornet. De l'antisepsie des voies biliaires dans le traitement de la colique hépatique et de la lithiase biliaire. (*Arch. clinique*, Bordeaux, 1893.)

³ Galliard. Antisepsie des voies biliaires et cholelithiase. (*Médecine moderne*, 16 décembre 1893.)

incomplètes ouvraient la voie à des recherches plus habiles que les nôtres.

Nous avons expérimenté dix médicaments dont voici la liste:

Salicylate de soude . . .	}	Cholagogues et s'éliminant par la bile.
Salol		
Chlorate de potasse . . .		
Benzoate de soude		Cholagogue, mais ne s'élimine pas par la bile.
		(Prévost et Binet).
Sublimé	}	Aucune action sur la sécrétion biliaire. — On trouve des traces de mercure dans la bile.
Calomel		
		(Prévost et Binet).
Naphtol α	}	Action cholagogue à étudier.
Naphtol β		
Benzonaphtol		
Bétol		

Nous n'avons pas choisi cette liste de médicaments au hasard ; mais, nous inspirant des travaux de Röhmann, Rutherford, Prévost et Binet, nous avons choisi un premier groupe de substances : salicylate de soude, salol, chlorate de potasse, benzoate de soude, toutes reconnues par ces auteurs comme ayant une action manifeste sur la sécrétion biliaire, et de plus s'éliminant par la bile, sauf pourtant le benzoate de soude, car Prévost et Binet n'ont jamais pu décèler d'acide benzoïque dans la bile. Et encore, parmi ces médicaments dits bons cholagogues, nous avons encore fait un nouveau choix, ne

prenant que ceux qui jouissent de propriétés microbicides manifestes.

Nous n'avons pas voulu laisser dans l'ombre le sublimé, substance qui, si elle n'amène aucune modification dans la sécrétion biliaire, s'élimine pourtant en quantité minime dans la bile, mais jouit d'un pouvoir antiseptique puissant.

Nous ne pouvions non plus laisser dans l'oubli le calomel. Ce médicament a joui pendant si longtemps de la réputation d'excellent cholagogue, réputation usurpée, il est vrai, comme l'ont montré les travaux de Bennett, Rutherford, puis ceux de Prévost et de Binet. Mais malgré ces détracteurs le calomel jouit encore de sa vieille réputation dans l'esprit de beaucoup de médecins. Mais si nous montrons qu'il est un mauvais antiseptique biliaire, il a une grande qualité qu'on ne peut lui enlever : c'est un excellent antiseptique intestinal. Ces deux médicaments constituent notre second groupe.

Dans un troisième groupe, nous avons rangé des substances : naphtol α et β , benzonaphtol et betol, qui sont employées généralement comme antiseptiques du tube digestif. Les infections biliaires se faisant presque toujours par l'intestin, il nous a paru intéressant de savoir si les médicaments qui ont une action antiseptique nette sur le milieu intestinal n'avaient pas une action identique sur les voies biliaires, et s'ils ne s'éliminaient pas par la bile et n'augmentaient pas son pouvoir antiseptique.

Nous avons pensé d'abord nous servir pour nos expériences sur les médicaments cités plus haut, du chien, auquel, avec l'aide de M. Guinard, nous avons fait une fistule biliaire, chien dont nous avons parlé dans le chapitre précédent.

En effet, rien n'était plus simple, le chien étant à jeun, de recueillir de la bile avant l'ingestion des médicaments, puis d'en prendre à nouveau, l'animal étant sous l'action médicamenteuse. Mais bientôt, nous avons été obligé d'y renoncer, et cela pour plusieurs raisons.

D'abord, notre chien, bien que paraissant très bien portant, s'était infecté par sa fistule, et nous donnait une bile chargée de micro-organismes. Nous avons eu peur que les cultures étrangères ne gênassent les nôtres, et par conséquent, ne nous fournissent des résultats entachés d'erreur. De plus, nous avons encore renoncé à la bile de chien pour la raison suivante : d'après nos expériences précédentes, la bile de chien jouissant du pouvoir antiseptique maximum, nous avons pensé qu'elle pourrait nous donner des résultats attaquables. Aussi nous sommes-nous contenté de prendre notre chien simplement comme un témoin de l'action cholagogue des médicaments.

Nous nous sommes donc adressés à la bile de lapin, dont le pouvoir antiseptique est faible, pour ne pas dire à peu près nul. Pourtant une fois, nous avons employé de la bile de chien, et voici ce que nous avons observé :

Le chien ayant pris 5 grammes de salicylate de soude en une seule fois paraît malade, se couche, a des efforts de vomissements. Il paraît moins sensible au bruit.

La bile recueillie avant l'administration du médicament coule lentement, goutte à goutte, paraît visqueuse et en 5 minutes, nous en obtenons à peine 1 centimètre cube.

Le médicament avait été pris à l'aide d'une sonde œsophagienne. Deux heures après, l'animal paraissant bien

sous l'action médicamenteuse, on ouvre la fistule. La bile coule alors abondamment, elle est moins foncée, plus fluide, et en moins d'une minute nous en recueillons 4 à 5 centimètres cubes.

Comme précédemment nous avons fait nosensemencements sur tubes de gélatine, nous avons expérimenté sur le même microbe : Staphylocoque blanc. Les cultures étaient mélangées avec 50 pour 100 de bile médicamentée avant l'ensemencement.

Ici comme nous savions la bile de notre chien infectée nous ne nous sommes pas contenté d'ensemencer un tube témoin avec la culture pure, mais nous avons égalementensemencé des tubes avec la bile du chien recueillie avant l'ingestion du médicament. On fait l'ensemencement et dès le lendemain nous trouvons sur les milieux une culture ne ressemblant en rien au staphylocoque blanc, la gélatine ne se liquéfie pas. Le tubeensemencé avec de la bile médicamentée présente une culture bien moins abondante que celui qui ne contient que de la bile ordinaire.

Le tubeensemencé avec le *staphylococcus albus* pousse aussi dès le lendemain. Sept jours après le staphylocoque pousse dans le tubeensemencé avec la bile recueillie pendant que le chien était sous l'action du salicylate.

Deux jours après on donne du salol au chien à la dose de 4 grammes en une seule fois. On ne remarque aucun phénomène particulier, le chien paraît gai. Trois heures après on ouvre la canule, on obtient un écoulement abondant de bile fluide. L'écoulement est pourtant moins considérable que pour le salicylate de soude.

Onensemence comme pour la première fois et on obtient toujours les mêmes cultures dès le lendemain. Le

staphylocoque pousse six jours après l'ensemencement.

L'analyse de la bile faite par M. Aubert, pharmacien en chef de l'hospice de l'Antiquaille, donne des quantités notables d'acide salicylique dans les biles salicylées et salolées.

Nous nous contentons alors pour nos expérimentations de la bile de lapin. Tous nos lapins sont sains et nourris de la même façon.

Une dernière fois nous indiquons le procédé opératoire que nous avons employé pour la cueillette de la bile ; nous aimons mieux nous répéter que de laisser un point douteux. On sacrifie l'animal par la section du bulbe, on lui ouvre aussitôt l'abdomen, la vésicule biliaire est mise à nu. A l'aide d'un scalpel chauffé au rouge on stérilise un point de la vésicule, et on perfore la vésicule au point cautérisé avec une pipette stérilisée. On collecte ainsi la bile. Toujours comme précédemment la bile médicamentée est mélangée à parties égales, c'est-à dire à 50 pour 100, avec les cultures microbiennes ; puis le mélange est ensemencé sur milieu solide, gélatine peptonisée.

Voici en détail ces expérimentations, nous les terminerons par un tableau permettant d'envisager nos résultats par un coup d'œil d'ensemble.

On administre à un lapin 4 grammes de salicylate de soude par la voie buccale à l'aide d'une sonde œsophagienne.

Dans toutes nos expériences, nous nous sommes arrêtés à ce mode d'administration des médicaments.

L'animal semble malade, il prend de la diarrhée, ses mouvements sont difficiles. La température qui était de 39°,3 avant l'ingestion du salicylate, tombe à 37°,3. Deux heures après, on sacrifie le sujet. A l'ouverture de l'ab-

domen, on trouve une vésicule biliaire distendue. La bile est recueillie avec les précautions ordinaires. On sacrifie un animal témoin pour juger du volume de la vésicule biliaire. On trouve une vésicule petite, et à peine peut-on recueillir quelques gouttes de bile. Sachant que rien n'est variable comme la vésicule biliaire du lapin, nous sacrifions un deuxième animal témoin, et nous trouvons encore une vésicule plus petite. Ayant fait la cueillette de la bile des trois animaux, nous sommes frappé de leur coloration différente. Tandis que les biles des animaux non médicamenteuses sont d'un vert orange, la bile salicylée est d'un beau vert pré. Nous remarquons non seulement la coloration différente de la bile salicylée, mais encore sa grande fluidité et son abondance. Le lendemain, nous redonnons du salicylate de soude à la même dose à un autre lapin ; nous retrouvons la vésicule distendue, moins pourtant que la première fois ; elle est malgré tout beaucoup plus volumineuse qu'à l'état normal et la bile a exactement la même coloration que la première fois. On fait les ensemencements sur tubes de gélatine avec le staphylocoque blanc sans modifier les procédés employés précédemment.

Un jour après, culture nette sur le tube témoin, huit jours après, on note sur les tubes à peine un léger point blanc. La culture se développe les jours suivants avec la plus grande peine. Ce n'est que quatre jours plus tard qu'on a une végétation abondante du staphylocoque. On fait prendre à un lapin 4 grammes de salol en une seule fois, et comme la première fois, on sacrifie l'animal par la section du bulbe, deux heures après l'ingestion du médicament. Cette fois on ne note aucun phénomène

toxique, l'animal paraît bien portant. A l'ouverture de l'abdomen on trouve une vésicule modérément distendue, mais bien plus développée cependant qu'une vésicule normale ; on recueille la bile, et on est également frappé par son changement de coloration. La bile est beaucoup plus verte que normalement, mais n'a pas le beau vert de la bile salicylée, elle est également très fluide. On fait lesensemencements, et huit jours après, la culture commence à pousser. Mais elle paraît beaucoup moins amoindrie qu'avec le salicylate de soude. Elle ne tarde pas à pousser vigoureusement, la gélatine se liquéfie abondamment. Pour bien juger de la coloration de la bile, on redonne à un lapin la même dose de salol, et cette fois encore, on retrouve les mêmes caractères physiques et la même coloration à la bile que lors de la première expérience.

Nous expérimentons ensuite le chlorate de potasse, et nous donnons à notre sujet 4 grammes de ce médicament toujours par le même procédé. L'animal ne tarde pas à présenter des symptômes d'empoisonnement manifeste. Il a de la diarrhée, paraît triste, ses mouvements sont difficiles. On le sacrifie ; à l'ouverture du ventre la vésicule est distendue, la bile est fluide, mais on ne trouve pas de changement bien appréciable dans la coloration de cette humeur. On fait lesensemencements et trois jours après, la culture quoique amoindrie pousse, bientôt après elle n'est plus gênée dans son développement.

Nous essayons alors le benzoate de soude. La bile recueillie est également d'un beau vert, la vésicule distendue, mais la bile paraît très fluide. Deux jours après, on a une culture nette de staphylocoque blanc, culture qui ne paraît pas entravée.

Les naphthols sont alors donnés à des lapins, et comme dans les expériences sur les médicaments précités à haute dose, c'est-à-dire 2 grammes à la fois. Le lapin qui a absorbé 2 grammes de naphthol β ne tarde pas à présenter des symptômes manifestes d'empoisonnement, et nous craignons même qu'il ne succombe. Tandis que l'animal qui a reçu le naphthol α , bien qu'étant du même âge et du même poids, les lapins sont frères, ne présente au contraire rien d'anormal. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve chez les deux animaux une vésicule biliaire, moyennement distendue. La récolte de la bile une fois faite, on note que la coloration est sensiblement égale pour les deux sujets la bile plus verte que normalement paraît plus abondante et plus fluide. Cette bile,ensemencée avec le staphylocoque blanc, n'entrave que peu son développement ; pour le naphthol α , nous avons une culture nette, trois jours après. Avec le naphthol β , la culture pousse dès le deuxième jour. Dans les deux cas, la culture paraît nettement entravée et ne se développe bien que plusieurs jours après.

Le benzonaphtol nous donne des résultats à peu près analogues. La culture pousse le deuxième jour après l'ensemencement. A l'ouverture de l'abdomen de l'animal on trouve une vésicule moyennement distendue, on ne note aucun changement dans la coloration de la bile.

Avec le bétol, les résultats sont meilleurs, on le donne à la dose de 2 grammes, comme le benzonaphtol. L'animal ne présente aucun phénomène d'intoxication. A l'ouverture de l'abdomen la vésicule est distendue, la bile présente une coloration verte rappelant beaucoup la coloration obtenue par l'administration du salol. Il existe dans

le développement des cultures un retard de deux jours sur les tubes témoins. De plus les cultures semblent se développer avec peine.

Nous avons expérimenté en dernier lieu le calomel et le sublimé.

L'animal reçoit par le tube digestif 50 centigrammes de calomel, il supporte admirablement la dose. On le sacrifie deux heures après l'ingestion, la vésicule est petite, la bile visqueuse n'a pas de changement bien net dans sa coloration, elle paraît pourtant plus verte. Deux jours après l'ensemencement, le staphylocoque blanc se développe, mais la culture est moins abondante que sur le tube témoin. Un deuxième lapin reçoit la même dose de calomel et cette fois encore la vésicule et la bile ont les mêmes caractères que dans l'expérience précitée. Nous avons donné en dernier lieu 20 grammes de liqueur de Van Swieten à un lapin. A l'ouverture de l'abdomen de ce sujet, nous avons trouvé une vésicule assez distendue, la bile nous a paru avoir une coloration plus verte que la coloration normale, mais elle était comme pour le calomel visqueuse. Les ensemencements furent faits avec le *staphylococcus albus*, et cinq jours après la culture se développa, mais elle végétait avec peine, et elle mit plusieurs jours avant de se développer rapidement.

En somme, en ensemençant le staphylocoque blanc avec nos biles médicamenteuses, nous avons obtenu dans le développement des cultures des retards assez considérables, et, pour permettre de les apprécier facilement et rapidement, nous avons réuni nos résultats en un tableau.

TABEAU COMPARATIF DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES AUGMENTANT LE POUVOIR ANTISEPTIQUE DE LA BILE
ENSEMENCEMENT SUR TUBE DE GÉLATINE DE STAPHYLOCOCCUS ALBUS
MÉLANGE AVEC 50 0/0 DE BILE INFLUENCÉE PAR LES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

MÉDICAMENTS EMPLOYÉS	DATE DE L'ENSEMENCEMENT	DATE DE L'APPARITION DES CULTURES	NOMBRE DE JOURS
Tubes témoins. . . .	18 juin	19 juin.	1 jour.
—	25 juin	26 juin.	1 jour.
Salicylate de soude . .	18 juin	26 juin. Culture très amoindrie se développant avec peine les jours suivants.	8 jours.
Salol.	20 juin	28 juin. Culture amoindrie, mais se développant plus vite qu'avec le salicylate.	8 jours.
Sublimé.	4 juillet	9 juillet. Culture amoindrie, pousse difficilement.	5 jours.
Bétol.	29 juin	2 juillet. Culture se développe difficilement.	3 jours.
Chlorate de potasse . .	21 juin	28 juin. Culture pousse bien.	3 jours.
Naphtol α	27 juin	30 juin. Culture pousse difficilement.	3 jours.
Naphtol β	28 juin	30 juin. <i>Id.</i>	2 jours.
Calomel	2 juillet	4 juillet. Culture paraît légèrement.	2 jours.
Benzonaphtol	1 juillet	3 juillet. Culture non génée.	2 jours.
Benzoate de soude. . .	25 juin	27 juin. Culture non génée.	2 jours.

Nous avons également expérimenté le pouvoir antiseptique des biles médicamentees sur le *Bacillus coli communis*. Nous avons expérimenté en dernier lieu sur ce bacille, pour pouvoir avoir un dernier moyen de contrôle sur les qualités physiques et chimiques de nos biles médicamentees. Il est évident que nous avons employé le même manuel opératoire et les mêmes procédés. Nous avons retrouvé chez nos animaux en expérience les mêmes différences de coloration et de fluidité de la bile. L'analyse chimique des biles recueillies chez les lapins après l'administration des naphthols, du betol et du benzonaphtol, faite par M. Aubert, ne révèle que des traces pour les naphthols; le résultat est négatif pour le betol et le benzonaphtol. Nous n'avons pu fournir à M. Aubert qu'une quantité minime de chaque bile, 1 centimètre cube à peine, quantité bien insuffisante pour des recherches aussi délicates. Lesensemencements furent tous faits le 4 juillet, et voici les résultats que nous avons obtenus :

Dès le lendemain, tous nos tubes sans exception, témoins ou non témoins, poussent. Sur tous on voit nettement les colonies du *Bacillus coli communis*. Pourtant les tubesensemencés avec la bile recueillie après l'administration de salicylate de soude, de salol, de bétol, poussent bien moins vigoureusement que les tubes témoins; ce résultat est surtout appréciable les jours suivants. Les cultures paraissent nettement entravées. L'action est moins nette pour le calomel et le sublimé et inappréciable pour les autres tubes.

Devant ce résultat peu encourageant, comme pour les biles ordinaires, nous nous sommes demandé si ces milieux de culture bien que n'entravant pas le développe-

ment du coli, ne lui enlevaient pas ses propriétés fermentescibles et toxinogènes.

Comme pour la première fois, pour voir si nous avons une action antifermentescible du coli, nous avons employé les tubes de gélatine lactosée tournesolée. Nous avons ensemencé ces tubes d'abord avec du coli normal, puis avec les cultures de ce microbe influencé par nos biles médicamenteuses. Nous ensemençons largement, et dès le lendemain toutes les cultures poussent, les tubes commencent à changer de coloration, sauf pourtant celui qui est ensemencé avec le tube contenant la culture provenant de la bile salicylée. La coloration est rose, le lendemain, deux jours après elle est plus accentuée sur tous les tubes. Mais on peut faire une différence assez considérable entre la culture provenant de la bile salicylée et celle des autres tubes. Les tubes contenant les cultures poussées avec le salol et le bétol, sont également d'un rouge moins intense. D'après la coloration de nos tubes nous classerions dans cet ordre les substances médicamenteuses diminuant le pouvoir fermentescible du coli sur la lactose :

Salicylate de soude,

Salol,

Bétol,

Naphtol α ,

Naphtol β ,

Calomel,

Sublimé,

Chlorate de potasse,

Benzoate de soude,

Benizonaphtol.

Mais, à part le salicylate de soude, le salol et le betol, les différences sur l'action antifermentescible du coli sur le sucre de lait sont inappréciables. Mais malgré tout on ne peut nier que l'action réelle existe, en comparant avec les tubes témoins.

Pour l'action toxinogène nous avons eu recours au procédé du fil. Mais le temps nous ayant manqué nous n'avons pu expérimenter que sur la bile recueillie après l'ingestion de salicylate de soude. Cette fois-ci nous avons également eu recours à un contact prolongé. Nos fils restèrent vingt-quatre heures plongés dans une culture normale de coli, puis vingt-quatre heures en contact, les uns avec de l'eau stérilisée, les autres avec de la bile salicylée de lapin. Lorsqu'on les laisse tomber dans des bouillons de culture, dès le lendemain les fils plongés dans l'eau stérilisée donnent une culture très nette, tandis que ceux qui avaient été mis en présence de la bile recueillie pendant que les lapins étaient sous l'action du salicylate, ne donnent lieu à aucun développement de germe; les bouillons restent stériles. Ici nous avons réussi au-delà de nos espérances, et nous n'avons pas eu à rechercher si la bile salicylée amoindrissait le pouvoir toxinogène du coli. Quinze jours après, nos bouillons étaient toujours stériles.

Quels sont donc les conclusions qui découlent de nos expériences, et quel résultat pratique pouvons-nous espérer en tirer?

Nous avons vu que, parmi les médicaments que nous avons essayés, le salicylate de soude et le salol nous avaient donné les meilleurs résultats. L'un et l'autre avec le staphylocoque blanc ne permettent à la culture de pousser que le huitième jour, et après ce laps de temps elle ne

végète qu'avec peine. Avec le coli les cultures poussent, mais perdent leur pouvoir fermentescible et toxinogène. Même lorsque le contact est suffisamment prolongé, nous n'avons plus l'apparition de la culture.

Le salicylate de soude et le salol sont donc les médicaments auxquels on devra avoir recours toutes les fois qu'on voudra faire de l'antisepsie des voies biliaires. Cette idée n'est pas nouvelle et nous trouvons dans la *Médecine moderne* du 16 décembre 1893, un article de Galliard, médecin des hôpitaux de Paris, sur l'antisepsie des voies biliaires. Voici le résumé de l'histoire de ce médicament :

Le salicylate de soude doit à Rutherford (1880) sa réputation de médicament cholagogue et aux médecins anglais, renseignés par cet expérimentateur, sa réputation de cholélithiasique. Bientôt Prévost et Binet, et Levaschew, lui accordèrent dans la série des cholagogues, un rang très honorable. En 1890, Stiller, professeur à Budapest, déclare qu'à son avis, nul médicament ne peut lutter avec le salicylate de soude dans le traitement de la cholélithiase, et lui reconnaît l'avantage de supprimer la fièvre.

Quelques mois plus tard, Germain Sée présentait à son tour le médicament comme stimulant hépatique de premier ordre, et le recommandait aussi à cause de son action calmante.

Chauffard, dans une discussion sur le traitement de la colique hépatique par l'huile d'olive, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, dit : « Ce médicament rend la bile plus abondante et plus fluide ; il est analgésique et diminue les phénomènes douloureux et le spasme réflexe des conduits biliaires. »

Naunyn déclare qu'il a donné souvent le salicylate de soude au début de la colique hépatique et que ses malades s'en sont bien trouvés.

Dujardin-Beaumetz le prescrit comme cholagogue.

On le voit, ce médicament a de multiples qualités.

Il est cholagogue, analgésiant, antipyrétique, antiseptique biliaire.

Nos expériences nous ont révélé, en effet, les qualités de cette substance. Toujours nous l'avons vu augmenter la sécrétion biliaire, rendre la bile plus fluide et changer sa coloration. Toutes nos analyses chimiques l'ont décélée en quantité notable dans la bile. Nous avons noté son pouvoir antithermique manifeste, car plusieurs fois il a abaissé la température de nos lapins de 2 degrés. Enfin nous avons montré qu'il a une action indéniable comme antiseptique biliaire. Pour nous, c'est le médicament de choix dans les infections biliaires. Il agit, en effet, mécaniquement par chasse biliaire en augmentant la quantité de la bile et en la rendant plus fluide.

Non seulement il augmente la sécrétion biliaire, mais encore il rend la bile antiseptique.

Enfin, ses propriétés anti-thermiques et analgésiantes le rendent encore plus précieux, surtout dans le traitement de la lithiase biliaire. Il est de plus d'une administration facile.

Le salol jouit des propriétés du salicylate de soude, il est bon cholagogue, bon antiseptique biliaire, mais il possède ces qualités à un degré moindre.

Quant aux autres médicaments de notre premier groupe, chlorate de potasse et benzoate de soude, ce sont surtout de bons cholagogues, leurs propriétés antiseptiques sont

trop faibles pour qu'on puisse songer à les employer.

Dans notre second groupe, nous avons le sublimé et le calomel. Ces substances ne sont pas cholagogues, du moins le calomel. Nos expériences nous ont montré que le calomel n'était pas plus antiseptique biliaire qu'il n'était cholagogue. C'est un excellent antiseptique intestinal qui mérite d'être utilisé dans les infections biliaires pour agir sur le contenu intestinal.

Avec le sublimé nous avons eu des résultats meilleurs, si nous considérons ce médicament soit comme cholagogue, soit comme antiseptique biliaire. Il possède surtout cette dernière qualité, et par conséquent pourra rendre quelques services. Mais nous lui préférons de beaucoup le salicylate de soude et le salol dont l'action antiseptique est supérieure et qui ne présentent pas les multiples inconvénients du sublimé.

Dans un troisième groupe nous avons classé les naph-tols, le bétol et le benzonaphtol, médicaments reconnus bons antiseptiques intestinaux. Nos expériences nous les ont montrés cholagogues médiocres, sauf pourtant le bétol qui amène un changement très appréciable dans la quantité, la fluidité et la coloration de la bile. Ils sont aussi médiocres antiseptiques biliaires que médiocres cholagogues. Pourtant, en modifiant le contenu intestinal, car ils sont bons antiseptiques intestinaux, ils peuvent rendre des services dans les infections des voies biliaires. C'est au bétol que nous donnons la préférence.

En résumé parmi les substances médicamenteuses que nous avons expérimentées, trois seulement peuvent être considérées comme augmentant le pouvoir antiseptique de la bile. Ce sont le salicylate de soude, le salol et le sublimé.

Cinq autres sont de très bons antiseptiques intestinaux : calomel, naphtol α , naphtol β , benzo-naphtol, bétol ; mais n'ont eu aucune action sur la sécrétion biliaire ou une action peu marquée.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. Lannois, médecin des hôpitaux et recueillie dans son service par mon collègue M. Cornet, interne des hôpitaux).

Colique hépatique

Lucie B..., trente ans, ménagère, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse le 10 avril 1895.

Excellente santé habituelle. Pas de maladies antérieures à signaler, si ce n'est une pneumonie et une fièvre typhoïde en 1894.

La malade entre avec un ictère typique. Elle a été prise subitement, dit-elle, le 30 mars, de vives douleurs avec vomissements. Ces douleurs étaient localisées à l'épigastre et nullement dans l'hypocondre droit.

Le lendemain, ictère qui, peu à peu, s'est accentué.

La malade entre avec des phénomènes douloureux légers, un ictère généralisé et intense. Les urines sont foncées, les fèces décolorées.

Le foie déborde les fausses côtes de cinq travers de doigt, on ne sent pas la vésicule.

La palpation de la région est douloureuse.

Au cœur, léger souffle mésosystolique en dedans de la pointe.

Les urines sont albumineuses et contiennent des pigments biliaires. Température : 38 degrés.

Le 26 avril, la température atteint 40 degrés, puis oscille entre 38 degrés et 39°5.

2 mai. — 4 grammes de salicylate de soude. La température baisse.

10 mai. — Benzoate de soude à la dose de 4 grammes.

La température remontant le 11 mai, on donne encore 4 grammes de salicylate de soude. Le 20, la malade prend 3 cachets de benzonaphtol d'1 gramme chaque.

Le 8 juin, la malade sort très améliorée ; l'appétit est revenu, l'état général est bon.

OBSERVATION II

(Recueillie par M. Gauthier, interne provisoire des hôpitaux.)

Anciennes coliques hépatiques. Infection du foie secondaire à de la diarrhée chronique.

Hypertrophie du foie. Fièvre hépatique. Ictère. Amélioration des accidents par le salol.

Ascite rapidement développée.

P. ., Jeanne, trente-trois ans, entre, le 17 avril 1895, dans le service de M. le professeur Teissier, salle Montazet. On ne relève dans les antécédents personnels de la malade aucune affection sérieuse. Elle aurait, dit-elle, depuis quatre mois une diarrhée continue. A ce moment, elle prit de l'ictère, qui augmenta peu à peu, eut des vomissements alimentaires et bilieux. Les fèces étaient décolorées et les urines noirâtres.

A son entrée, la malade présente un ictère généralisé. Les fèces

sont décolorées et les urines présentent par l'acide azotique la réaction des pigments biliaires. L'appétit est diminué; les digestions sont difficiles. Pas de vomissements. Température : 38°5.

Tous ces accidents diminuent avec l'administration du salol.

Bientôt le ventre de la malade augmente rapidement Ascite bientôt très nette. Sensation de flot. Elle part mourante le 22 mai.

OBSERVATION III

(Recueillie par M. Gauthier, interne provisoire des hôpitaux.)

Colique hépatique

G..., Marthe, soixante-quatre ans, entre, le 4 mai 1895, dans le service de M. le professeur Bondet, salle B. Teissier. La malade a une bonne santé habituelle; on ne trouve, dans ses antécédents personnels que de violentes crises douloureuses siégeant à l'épigastre, crises s'accompagnant de vomissements. Les douleurs, au dire de la malade, ne s'irradiaient pas. Elles apparurent, pour la première fois, il y a vingt ans, et depuis, la malade en prend fréquemment.

A son entrée dans le service, elle présente un ictère intense et généralisé; elle se plaint de douleurs à la région épigastrique douleurs s'irradiant dans le côté droit. Les fèces sont décolorées. Les bruits du cœur sont ralentis, pas de souffle. A la palpation, le foie déborde les fausses côtes, on sent la vésicule.

On donne à la malade de l'huile d'olive et du salol pendant huit jours. La douleur a disparu. Les selles se recolorent et sont moins fétides.

Le 7 juin, la malade sort guérie. L'ictère a complètement disparu. Il y a un peu de prurit.

OBSERVATION IV (résumée).

(In Thèse Cornet.)

Madaue B..., cinquante-deux ans. La malade est de souche arthritique. A dix-sept ans fièvre muqueuse avec intolérance gastrique. A l'âge de vingt ans crampes d'estomac qui se renouvellent jusqu'à quarante ans. Ces crampes avaient comme point de départ la région du foie, et étaient de véritables coliques hépatiques.

Au moment où l'on examine la malade, elle se plaint de douleurs vives dans l'hypocondre droit, s'irradiant surtout à l'épaule droite. Les fèces sont puantes et décolorées. Enfin il existe du prurit.

La malade prend de véritables accès de fièvre hépatique avec frisson, stade de chaleur et stade de sueurs.

On donne du salicylate de soude pendant douze jours à la dose de 5 grammes par jour. Puis 300 grammes d'huile d'olive. On obtient l'expulsion d'un calcul.

La malade est très améliorée, elle a eu encore quelques petits accès de colique hépatique, mais les frissons qui les accompagnaient n'ont plus reparu.

OBSERVATION V (résumée).

(In Thèse Cornet).

Cath. B..., cuisinière, entre à l'hôpital le 14 décembre 1892.

Bonne santé habituelle. Quelques douleurs rhumatismales.

A son entrée à l'hôpital, elle se plaint de douleurs vives du côté des reins et de l'hypocondre droit.

Elle est prise d'un frisson violent, suivi d'un stade de chaleur, et de sueurs abondantes. On ne trouve aucune cause d'infection malarienne. La malade prétend avoir eu des crises semblables au début de l'année.

Pas d'ictère. Le foie déborde les fausses côtes, on sent la vésicule. Dans les urines on trouve les pigments biliaires. Il y a du prurit. Le lendemain de son entrée à l'hôpital, ictère, puis nouvelle crise de fièvre hépatalgique.

On traite la malade d'une façon active, l'huile d'olive, le salicylate de soude, puis plus tard le sublimé firent tous les frais du traitement.

On donne du salicylate de soude à petite dose, 3 grammes pendant cinq jours. Sous l'influence de ce traitement tous les phénomènes s'amendent. Pour hâter l'action du salicylate on donne de l'huile à la dose de 300 grammes. Les phénomènes réapparaissant on a recours au sublimé. On le donne sous forme de liqueur de van Swieten. On prescrit d'abord 30 grammes par jour de ce médicament, puis bientôt 50. Le résultat thérapeutique fut immédiat. Les frissons disparurent, la température s'affaissa définitivement. La congestion hépatique s'amenda, les douleurs cessèrent et on assiste à toutes les phases d'une guérison complète.

Quelles sont les idées qui se dégagent de ces observations?

Tous les malades atteints d'infection des voies biliaires, à qui on administre du salicylate de soude ou du salol voient un amendement très net de tous les symptômes. La fièvre tombe, la douleur diminue, les fèces reprennent rapidement leurs colorations normales et elles deviennent moins fétides et bientôt la maladie évolue. Dans une des observations nous voyons un succès à l'actif du sublimé, substance que nos expériences nous ont montrée comme bon antiseptique biliaire. Tous ces faits cliniques ne nous surprennent pas, et ils montrent que nous avons eu raison de mettre le salicylate de soude, le salol et le sublimé en tête des antiseptiques biliaires.

CONCLUSIONS

I. La bile a un pouvoir antiseptique faible, elle entrave peu le développement des cultures microbiennes, mais atténue et modifie légèrement leurs propriétés.

II. La bile des différentes espèces animales n'a pas le même pouvoir antiseptique. Celle des carnassiers est la plus antiseptique, celle des herbivores a un pouvoir antiseptique faible.

III. Certains médicaments peuvent augmenter le pouvoir antiseptique de la bile.

IV. Parmi ces médicaments le salicylate de soude, le salol et le sublimé sont les meilleurs.

V. Nous donnons la préférence au salicylate de soude ;

car il agit à la fois par un rôle mécanique en augmentant la sécrétion de la bile, par un rôle chimique en augmentant son pouvoir antiseptique. Enfin, c'est un antithermique et un analgésique. C'est donc le médicament de choix des infections biliaires.

Vu, bon à imprimer :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
TEISSIER.

Vu, bon à imprimer :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu, bon et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
E. CHARLES.

TABLE

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Historique sur les propriétés antiseptiques de la bile normale. — C'est un antiseptique faible. — Recherches personnelles. — Etude des pouvoirs antiseptiques des biles des différentes espèces animales. — Conclusions.	9
CHAPITRE II. — Peut-on augmenter le rôle microbicide de la bile par l'emploi de certaines substances? — Choix des médicaments à employer. — Raison de ce choix. — Liste des médicaments employés. — Expériences personnelles pour rechercher si ces médicaments augmentent le pouvoir antiseptique de la bile. — Conclusions	24
CHAPITRE III. — Observations	43
CONCLUSIONS.	49

